



Universidad
Zaragoza

***Farmacogenómica en psiquiatría
¿estamos cerca de su implantación en la
práctica clínica?***

Autor: José Miguel Gota Garcés

Directora: María Luisa Bernal Ruiz

Departamento de Farmacología

| <i>Índice</i> | |
|---|---------------|
| <i>Portada</i> | <i>Pág 1</i> |
| <i>Índice</i> | <i>Pág 3</i> |
| <i>Resumen</i> | <i>Pág 7</i> |
| <i>Abstract</i> | <i>Pág 8</i> |
| <i>Introducción</i> | <i>Pág 9</i> |
| <i>Métodos</i> | <i>Pág 13</i> |
| <i>Resultados</i> | <i>Pág 13</i> |
| <i>1.-Introducción</i> | <i>Pág 13</i> |
| <i>2.-Neurolépticos</i> | <i>Pág 14</i> |
| <i>2.1.-Introducción</i> | <i>Pág 14</i> |
| <i>2.2.-Farmacocinética</i> | <i>Pág15</i> |
| <i>2.2.1.-Enzimas del CYP</i> | <i>Pág 15</i> |
| <i>2.2.2.-Proteínas transportadoras</i> | <i>Pág 16</i> |
| <i>2.3.-Farmacodinamia</i> | <i>Pág 17</i> |

| | |
|----------------------------------|---------|
| 2.3.1.-Introducción | Pág 17 |
| 2.3.2.-Sistemas dopaminérgicos | Pág 17 |
| 2.3.3.-Sistemas serotoninérgicos | Pág 18 |
| 2.3.4.-Otros | Pág 129 |
| 2.4.-Reacciones adversas | Pág 20 |
| 2.4.1.-Introducción | Pág 20 |
| 2.4.2.-Incremento de peso | Pág 21 |
| 2.4.3.-Agranulocitosis | Pág 21 |
| 2.4.4.-Trastornos del movimiento | Pág 22 |
| 3.-Antidepresivos | Pág 24 |
| 3.1.-Introducción | Pág 24 |
| 3.2.-Farmacocinética | Pág 25 |
| 3.3.-Farmacodinamia | Pág 25 |
| 3.3.1.-Introducción | Pág 25 |
| 3.3.2.-Sistemas serotoninérgicos | Pág 26 |
| 3.3.3.Sistemas dopaminérgicos | Pág 27 |

| | |
|--|---------------|
| <i>3.3.4.-Sistemas noradrenérgicos</i> | <i>Pág 28</i> |
| <i>3.3.5.-Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal</i> | <i>Pág 28</i> |
| <i>3.3.6.-Otros</i> | <i>Pág 28</i> |
| <i>4.-Aplicación clínica</i> | <i>Pág 29</i> |
| <i>Discusión</i> | <i>Pág 31</i> |
| <i>Bibliografía</i> | <i>Pág 35</i> |

Farmacogenómica en psiquiatría ¿estamos cerca de su implantación en la práctica clínica?

Resumen

Objetivo: la práctica clínica en psiquiatría está sujeta a gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento farmacológico, con gran porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento o que presentan reacciones adversas al mismo. La farmacogenómica tiene el potencial de reducir estas limitaciones al predecir la respuesta al tratamiento en cada paciente, permitiendo la toma de decisiones clínicas óptimas para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. El objetivo del presente trabajo era revisar los últimos avances en farmacogenómica psiquiátrica y evaluar su aplicabilidad a la práctica clínica.

Métodos: se buscaron los trabajos de revisión más recientes que abordaran el conocimiento actual en farmacogenómica en psiquiatría.

Resultados: la mayoría de los polimorfismos farmacocinéticos relevantes se relacionan con los efectos adversos y poco con la eficacia farmacológica. Numerosos genes implicados en sistemas de transmisión presentan variantes con influencia demostrada en la respuesta antipsicótica y antidepresiva, especialmente sistemas de transmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Existen pruebas farmacogenómicas disponibles en el mercado y estudios positivos respecto a su utilidad clínica y coste-efectividad, pero en general no han sido sistemáticamente validadas para su uso clínico habitual.

Discusión: existe una creciente de evidencia farmacogenética psiquiátrica en base a la cual se están desarrollando prometedoras pruebas farmacogenómicas, pero todavía no es lo suficientemente sólida como para permitir su aplicación en la práctica clínica habitual. Son necesarios estudios más amplios que analicen de forma conjunta un gran número de marcadores genéticos y sus relaciones entre ellos, lo que permitirá desarrollar pruebas que integren la información de múltiples polimorfismos pudiendo alcanzar predicciones más exactas.

Palabras clave: *farmacogenética, farmacogenómica, revisión, psiquiatría, antipsicóticos, antidepresivos.*

Abstract

Objective: clinical practice in psychiatry is subject to high interindividual variability in response to pharmacological treatment. A great percentage of patients are refractory to the treatment or show side effects to it. Pharmacogenomics has the potential to reduce these limitations through the prediction of treatment outcomes in each patient. It will allow making optimal clinical choices in order to maximize benefits and minimize risks. This work's main objective was to review the most recent progress in psychiatric pharmacogenomic and to evaluate its applicability to clinical practice.

Method: the most recent reviews about pharmacogenetics of psychiatry were searched.

Results: most of the relevant pharmacokinetic polymorphisms are related to side effects, but not with pharmacological efficacy. Several genes involved in transmission systems show variations with significant influence on antipsychotic and antidepressant response, in special dopamine and serotonin systems. There are pharmacogenomic test available in the market, and positive studies about their clinical utility and cost effectiveness, but they have not been subject of a systematic validation for their regular clinical use.

Discussion: a growing evidence of psychiatric pharmacogenetics does exist and it is the basis of promising pharmacogenomic tests. Nevertheless, it is not strong enough in order to allow its application in regular clinical practice yet. More extensive studies are required in order to analyze jointly a huge number of genetic markers and their relationships with each other. This will allow developing tests integrating the information of several polymorphisms, permitting reaching more precise predictions.

Key words: *pharmacogenetics, pharmacogenomics, review, psychiatry, antipsychotics, antidepressants.*

Introducción

La práctica clínica diaria de cualquier profesional sanitario, y su sustento en la evidencia científica existente, es prueba suficiente de que la terapéutica farmacológica es una herramienta de gran utilidad para mejorar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez la eficacia nunca es óptima y puede ser origen de patología grave y de limitaciones importantes para la calidad de vida de nuestros pacientes.^{1,2,3} De hecho, se ha estimado que en EE.UU los medicamentos causan unas 100 000 muertes al año.³

Es bien conocido que la respuesta a los fármacos varía de forma importante entre los distintos individuos, pudiendo encontrar desde pacientes con el máximo beneficio y ninguna toxicidad hasta pacientes con la máxima toxicidad y carentes de beneficio.^{1,2} Por ello, las decisiones terapéuticas se basan en conceptos como la relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, etc.

La variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos puede ser debida a diferencias **farmacocinéticas** (absorción, distribución, metabolismo y excreción) o a diferencias **farmacodinámicas** (interacción fármaco-receptor).^{1,2,4} Estas diferencias pueden ser causadas por **factores propios del paciente** (genoma, estados fisiológicos como el embarazo, la edad, el sexo), **ambientales** (dieta, hábitos de vida) o **patológicos** (hepatopatías, nefropatías, etc). Incluso podemos incluir factores derivados de la conducta del paciente como la adherencia al tratamiento.^{1,2}

En definitiva, la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento está determinada por un cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptibles de ser modificados. Por tanto **la respuesta farmacológica en un paciente tiene una etiología poligénica con una modulación ambiental particular en cada individuo.**²

La variación del genoma entre los distintos individuos es una de las causas más importantes de la variabilidad en la respuesta a los fármacos.^{2,4} Los genes que codifican proteínas que intervienen en la farmacocinética o en la farmacodinamia de los medicamentos, y cuya variación es la causa genética de la variabilidad en la respuesta farmacológica, se denominan **farmacogenes**,⁴

La farmacogenética es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones, es decir, estudia las bases genéticas de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.^{1,2,4} Con los avances en biología molecular, en los últimos años se ha desarrollado hasta ser una de las disciplinas más activas en la investigación biomédica.⁴

La farmacogenómica, por su parte, estudia el genoma de los individuos para identificar variaciones que permitan predecir la respuesta farmacológica y tomar la decisión clínica más adecuada en cada situación.¹

Gracias a la farmacogenética, será teóricamente posible predecir para cada paciente en función de su dotación genética qué medicamento es el que le ofrece mayor beneficio terapéutico y cuál es el riesgo de desarrollar una reacción adversa, y decidir en consecuencia.²

Se define como polimorfismo genético aquella variación en la secuencia de ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Así, el polimorfismo genético es el fundamento de la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos.^{1,2,4}

Los polimorfismos genéticos pueden consistir en la sustitución de una única base por otra (single nucleotide polymorphisms: SNPs), la inserción o delección de una o varias bases (deletion insertion polymorphisms: DIPs), o la inserción o delección, repetidas veces, de una o varias bases, constituyendo los llamados microsatélites (short tandem repeats: STRs; o variable number tandem repeats: VNRT).²

La mayor importancia se concede a los SNP, ya que suponen el 90% de la variación genética.²

Las consecuencias fenotípicas de los SNP dependerán de su localización en el ADN, ya sea ésta la región codificadora del gen (alterando la estructura y la función de la proteína), la región reguladora del gen (alterando la expresión génica y así la cantidad de proteína), o una región no codificadora del genoma (significado biológico desconocido). Por ello, aunque el número de SNP conocido es elevadísimo, muchos de ellos carecen de relevancia clínica conocida.^{1,2}

Los polimorfismos también pueden dar lugar a la pérdida de genes completos o a la existencia de varias copias del mismo gen, lo que altera la cantidad final de proteína.²

Los polimorfismos genéticos pueden afectar tanto a la farmacocinética o a la farmacodinamia, dando lugar a variaciones en la respuesta farmacológica.^{1,2}

Así, los farmacogenes se clasifican en cuatro categorías:^{2,4}

Farmacocinéticos: enzimas metabolizadoras de medicamentos (siendo las más importantes las enzimas que intervienen en las reacciones de fase I, fundamentalmente el citocromo P-450), para las que existe un alto grado de polimorfismo,^{1,4} lo que determina la existencia de diferentes fenotipos en la población (metabolizador eficiente, metabolizador lento, metabolizador ultrarrápido, metabolizador intermedio); y proteínas transportadoras de fármacos (como la glicoproteína P).

Farmacodinámicos: receptores de fármacos u otras proteínas que son dianas de fármacos, moléculas implicadas en la señalización “aguas abajo” del receptor, enzimas implicadas en reacciones adversas, etc.

Modificadores de enfermedad: aquellos que influyen tanto en la enfermedad como en la respuesta farmacológica, como es el caso de algunos canales iónicos que predisponen al paciente tanto a padecer arritmias como a presentarlas como consecuencia de una reacción adversa medicamentosa.

Relacionados con procesos neoplásicos: que funcionan a la vez como marcadores de respuesta a medicamentos (como el oncogén Her-2 del cáncer de mama o el cromosoma Filadelfia en algunas leucemias).

Tradicionalmente, la farmacogenética se centró en el estudio de factores farmacocinéticos, pero con el tiempo se ha ido ampliando también al estudio de farmacogenes farmacodinámicos.²

En cualquier caso, aunque la herencia de un carácter relativamente simple -como el aclaramiento de un fármaco- pueda ser virtualmente monogénica (dando lugar a una distribución de frecuencias de un nivel estable del fármaco de tipo bimodal, trimodal o tetramodal), la herencia de un carácter altamente complejo como el de respuesta a un fármaco es poligénica y multifactorial, lo que da lugar a una distribución de frecuencias de respuesta correspondiente a una campana de Gauss.¹ Lo cual complica enormemente la tarea farmacogenómica de predecir de forma certera la respuesta farmacológica en base al genoma de un individuo. En la práctica, esto significa que los marcadores genéticos podrán predecir la

mayor o menor probabilidad de respuesta, no respuesta, o efectos secundarios, pero no se podrá garantizar eficacia o buena tolerancia. Por tanto, la información genética será un elemento más, entre otros, en mano del clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas ⁵. Aún así, la farmacogenética ha despertado grandes expectativas al considerarse los cimientos de lo que se ha venido en llamar “medicina personalizada”.^{2,4}

Hay que tener presente, además, que el genotipado no es la solución para todos los pacientes en los que los medicamentos no ofrecen los resultados esperados.⁴ La genética no es la única fuente de variabilidad en la respuesta, por lo que la “medicina personalizada” es algo más que la genómica.⁶

La psiquiatría es una de las ramas de la medicina más condicionada por la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos, y se caracteriza por tasas de respuesta poco satisfactorias e importantes efectos adversos para la mayoría de los tratamientos farmacológicos,^{7,8,9} lo que supone muchas veces largos periodos de ensayo-error antes de encontrar un fármaco adecuado para un paciente concreto, además de disminuir considerablemente la adherencia al tratamiento. Es, por tanto, una de las ramas de la medicina que más se beneficiaría de la capacidad de predecir la respuesta farmacológica en base a biomarcadores, tanto en términos de salud de los pacientes como de disminución de costes de cuidados de la salud.^{7,8}

De hecho, hay clara evidencia de una importante contribución de los factores genéticos a la variabilidad interindividual en la respuesta a los psicofármacos, contribución que podría ser aún mayor en el caso de los efectos adversos.¹⁰

En consecuencia, la investigación sobre biomarcadores predictores de respuesta farmacológica (particularmente biomarcadores genéticos) es un campo en auge en los últimos años⁷ y la práctica psiquiátrica tiende a aumentar el uso de información farmacogenómica para la toma de decisiones clínicas.¹¹

La aplicación de la farmacogenómica en psiquiatría comenzó en el año 2003, y se vio estimulada en el año 2004 por la aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de la metodología de genotipado para dos enzimas del citocromo p450 (CYP2D6 y CYP2C19).⁴ En la actualidad, la FDA ofrece una tabla de fármacos para los cuales está aprobada algún tipo de información farmacogenómica, en la que están incluidos 26 psicofármacos.¹²

En el presente trabajo se tratará de recopilar los conocimientos en farmacogenómica de dos conjuntos de psicofármacos –los antipsicóticos neurolépticos y los antidepresivos- con el objetivo de dar una visión global de la situación de la ciencia médica y psiquiátrica dentro del campo de la predicción de resultados terapéuticos en base a biomarcadores genéticos, así como de valorar hasta qué punto los últimos avances son realmente aplicables a la práctica clínica diaria para mejorar la tarea asistencial y cuáles son los retos futuros que aún nos alejan del ideal de la medicina personalizada.

Métodos

La base de datos utilizada ha sido pubmed, y las palabras clave introducidas “pharmacogenetics”, “pharmacogenomics”, “psychiatry” y “review”. Se limitó la búsqueda a los trabajos publicados en los últimos dos años.

Resultados

1.- Introducción

A pesar de los avances de los últimos años en la farmacología del sistema nervioso central, y en particular en los psicofármacos, la práctica de la psiquiatría está sujeta a importantes diferencias entre los pacientes, las cuales afectan también a la respuesta a la terapia farmacológica y que no pueden ser predichas clínicamente con eficacia, pero que acarrearán severas consecuencias para los pacientes.¹³

Las potencialidades de la farmacogenética y la farmacogenómica de cara a la práctica médica incluyen dotar al clínico de información para reducir al mínimo los efectos adversos y maximizar la eficacia en cada paciente.¹⁴

La farmacogenómica se centra en la predicción de los resultados del tratamiento.⁷ Los mejores predictores surgen de métodos estadísticos basados en modelos válidos que describen de la forma más fiel posible cómo las variables relevantes contribuyen a un resultado.⁷ Estas variables relevantes, en medicina, pueden ser datos como la edad, el diagnóstico, el perfil clínico, la adherencia al tratamiento, la comorbilidad o los biomarcadores.⁷ Los farmacogenes son marcadores genéticos, un subtipo dentro de estos biomarcadores.

La identificación de farmacogenes útiles en la predicción de resultados se ha venido realizando mediante dos tipos de metodologías: estudios con genes-candidatos, en los que se busca asociación de respuesta farmacológica con SNPs en genes seleccionados en base a la evidencia biológica, es decir, en base al conocimiento o a las hipótesis existentes sobre la etiopatogenia de las enfermedades y sobre la farmacología de los medicamentos; y estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés “genome-wide association studies”), en los que no se parte de una hipótesis concreta y se analiza todo el genoma de los individuos buscando asociación de respuesta farmacológica con millones de SNPs de todo el genoma.^{10,3,13}

Además, la relación entre farmacología y farmacogenética es una vía de doble sentido: podemos alcanzar evidencias farmacogenéticas en base a los conocimientos farmacológicos mediante el estudio de genes candidatos, y a la vez podemos comprender mejor la farmacología de los medicamentos gracias a los hallazgos farmacogenéticos.⁸

Sin embargo, a pesar de resultados prometedores y de avances en farmacogenética de los psicofármacos, la traducción de estos en la mejora de la práctica clínica diaria es todavía un reto y no parece inminente.⁷

2.- Neurolépticos

2.1.- Introducción

Los fármacos neurolépticos, también conocidos como antipsicóticos, son la base fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia y otros estados psicóticos.^{1,10} Los antipsicóticos presentan grandes diferencias entre pacientes, tanto en su eficacia como en la aparición de reacciones adversas, lo cual puede acarrear graves consecuencias para los pacientes^{10,13} —se estima que el 40% de los pacientes esquizofrénicos son “resistentes al tratamiento”¹³—. Es por ello que la posibilidad de la predicción de la respuesta al tratamiento representaría un enorme hito en la psiquiatría.

2.2- Farmacocinética

2.2.1- Enzimas del CYP

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) representan la mayor familia de enzimas implicada en el metabolismo de los antipsicóticos, siendo el CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4 las enzimas con mayor repercusión.^{10,13} El CYP2C19 desempeña un importante papel en el metabolismo de la clozapina.¹⁰ Debido a que la mayoría de los fármacos neurolépticos están sujetos a un extenso primer paso hepático, la actividad de estas enzimas tiene gran importancia en la respuesta del paciente ya que determina la biodisponibilidad de estos fármacos.¹⁰

Tradicionalmente, el fenotipo metabolizador de un individuo para una determinada enzima de la familia del CYP se ha clasificado en función de su genotipo como metabolizador lento (PM: “poor metabolizer”) si presenta dos alelos inactivos, metabolizador intermedio (IM: “intermediate metabolizer”) si presenta un alelo inactivo y otro activo (normal) o con actividad reducida o si presenta dos alelos con actividad reducida, metabolizador normal (EM: “extensive metabolizer”) si presenta dos alelos activos, o metabolizador ultrarrápido (UM: “ultra-rapid metabolizer”) si presenta duplicación de alelos activos.^{10,13} Existen clasificaciones alternativas propuestas, como una particular para el CYP2D6 o un sistema de puntuación estandarizado basado en la actividad enzimática.¹⁰

Los polimorfismos del CYP2D6 han sido los más estudiados en relación al metabolismo de los neurolépticos, ya que el 40% de estos fármacos son sustratos de esta enzima,¹⁰ y es uno de los marcadores cuyo genotipado está aprobado por la FDA en la toma de decisiones clínicas.¹² En la población europea, están bien descritos los alelos inactivos mayoritarios (CYP2D6*3, *4, *5 y *6).¹³ Se ha visto, además, que la distribución de los fenotipos está sujeta a importantes diferencias entre distintas poblaciones humanas. Para el CYP2D6, en la población europea existen un 1-2% de UM y un 5-10% de PM.¹³

Se ha evidenciado asociación entre el fenotipo PM y mayores niveles en plasma de varios antipsicóticos (haloperidol, perfenazina, tioridazina, aripiprazol, iloperidona y risperidona). Así, el genotipo del CYP2D6 se ha asociado fuertemente al aclaramiento de diversos fármacos neurolépticos (incluyendo, además, la clozapina), y se ha observado cierta asociación con reacciones adversas a los antipsicóticos, concretamente discinesia tardía.^{10,13}

Sin embargo, la mayoría de estudios no han encontrado asociación significativa entre el fenotipo CYP2D6 y la eficacia antipsicótica.^{10,13} A pesar de ello, el CYP2D6 se considera un elemento predictor de respuesta al tratamiento antipsicótico.¹⁰

El 20% de los antipsicóticos son sustratos del CYP3A4. Existen pocos trabajos que analicen su actividad en relación al metabolismo de los antipsicóticos, y no han encontrado correlación con los niveles en plasma de varios de ellos,¹⁰ aunque otros estudios sí han mostrado diferencias en la concentración plasmática de clozapina.¹³ También se ha observado asociación entre el alelo CYP3A4*1G –actividad reducida- y una mayor mejoría de síntomas psicóticos.¹⁰ Otros SNPs del CYP3A4 se han asociado en muestras independientes a diferencias significativas en el aclaramiento de olanzapina y de respuesta antipsicótica.¹⁰

Otros miembros de la familia del CYP estudiados son el CYP1A2 y el CYP2C19. Con respecto al CYP1A2, aunque participa en el metabolismo del 20% de los antipsicóticos y se piensa que las diferencias de su actividad tienen importantes bases genéticas,¹⁰ la mayoría de los estudios no han encontrado correlación entre la actividad de esta enzima y el aclaramiento de clozapina u olanzapina. En consecuencia, parece que no juega un papel fundamental en el metabolismo de los antipsicóticos.¹⁰ El CYP2C19 parece importante en el metabolismo de la clozapina y, aunque existen relativamente pocos trabajos sobre ello, sí se ha encontrado mayores niveles plasmáticos de clozapina en PM.^{10,13}

En general, aunque existen datos que apuntan hacia la influencia de polimorfismos del CYP en la actividad antipsicótica, sólo unos pocos estudios han encontrado correlación con la respuesta al tratamiento.¹³

2.2.2- Proteínas transportadoras

Respecto a las proteínas que intervienen en el transporte de fármacos, la glicoproteína-P (Gp-P) podría tener un papel importante en la eficacia antipsicótica ya que ejerce de transportador de algunos neurolépticos a través de la barrera hematoencefálica,¹⁰ por lo que puede tener un efecto sobre la concentración intracerebral¹³ o sobre el aclaramiento de los psicofármacos.¹⁰ El gen MDR1 o ABCB1 (codificador de la Gp-P) ha sido ampliamente estudiado, alcanzándose resultados contradictorios –tanto con respecto a la eficacia como a los efectos adversos-¹³. Algunos polimorfismos en el gen MDR-1 sí han sido asociados con la eficacia antipsicótica.¹⁰ A pesar de las evidencias contradictorias, es esperable que el genotipado del MDR1 tenga utilidad clínica en el futuro.¹³

2.3- Farmacodinamia

2.3.1- Introducción

Los polimorfismos de genes que codifican dianas farmacológicas son también origen de variabilidad en la respuesta.¹⁰ Sin embargo, la identificación de variaciones genéticas que se asocien a la respuesta antipsicótica es especialmente difícil, debido a múltiples factores (gran complejidad de los mecanismos de acción, conocimiento sólo parcial de dichos mecanismos, ausencia de herramientas estandarizadas para la evaluación de los efectos, gran cantidad de variables de confusión, etc).¹⁰ Aún así, se han alcanzado hallazgos importantes.

Debido a la conocida importancia central de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos en los síntomas psicóticos y en los mecanismos de acción de los antipsicóticos,⁵ los genes relacionados con ellos han sido especial objeto de estudio.¹⁰ A pesar de la conocida afinidad de muchos antipsicóticos por receptores adrenérgicos, muscarínicos o histamínicos,⁵ no hay evidencia farmacogenética sólida al respecto de estos sistemas de neurotransmisores.¹⁰

2.3.2.- Sistemas dopaminérgicos

Actualmente, se acepta que la actividad antidopaminérgica de los neurolépticos es determinante en el efecto antipsicótico.^{5,13} En consecuencia, es biológicamente plausible que los polimorfismos genéticos que condicionen diferencias en la densidad de receptores o la actividad de estos tengan una importancia esencial en la respuesta al tratamiento.^{10,13}

Dado que todos los antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos D2,⁵ los polimorfismos en el gen que los codifica (DRD2) han sido los más estudiados.¹³ El Alelo Del del SNP -141C Ins/Del (rs1799732) en la región promotora –del que se acepta que determina una menor expresión del DRD2 y una disminución de densidad de receptores en el núcleo estriado¹⁰- se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento antipsicótico,^{10,13} lo cual ha sido confirmado por un metaanálisis.¹³ Otros alelos, como el A1 del polimorfismo TaqIA –que reduce la expresión del DRD2-, el TaqIB o el Ser311Cys parecen prometedores para el futuro, pero actualmente los resultados son poco consistentes.¹³

Otros genes de sistemas dopaminérgicos que podrían tener importancia son el DRD3 (que codifica el receptor dopaminérgico D3) y el DR4 (que codifica el receptor D4), ambos antagonizados por varios agentes antipsicóticos.⁵ Respecto al DRD3, el alelo Gly9 del polimorfismo Ser9Gly (rs6280), altera la densidad de receptores,¹³ mientras que el alelo Ser parece disminuir la afinidad de unión.¹⁰ Los resultados de los estudios son contradictorios, pero un metaanálisis indicó una tendencia no significativa hacia una menor respuesta en los portadores del alelo Ser.^{13,10} En cuanto a ciertos polimorfismos del gen DRD4, los resultados son poco consistentes.¹³

Los polimorfismos de otros genes que pueden tener importancia (DRD5, DRD8) todavía no han sido suficientemente estudiados.¹³

2.3.3.- Sistemas serotoninérgicos

Los antipsicóticos atípicos, o antipsicóticos de segunda generación, que han supuesto un paso adelante en el tratamiento de la esquizofrenia por sus menores efectos adversos y su mayor eficacia –consiguiendo incluso cierta mejora de los síntomas negativos–, se caracterizan por ejercer un importante antagonismo sobre los receptores de serotonina.⁵ Es por ello que los genes fuertemente implicados en los sistemas serotoninérgicos han sido objeto de importante estudio.¹³

Respecto al gen HTR2A (que codifica el receptor 5-HT_{2A}), el alelo T del SNP T102C (rs6313) ha sido asociado con una mejor respuesta a la clozapina en un metaanálisis respecto al alelo C –que induce una menor expresión del receptor–,^{13,10} aunque otros estudios no encontraron diferencias o encontraron una mejor respuesta asociada al alelo C,¹³ especialmente una mejora de los síntomas negativos con risperidona.⁸ El SNP -1438A/G está localizado en la región promotora y condiciona la actividad de ésta;¹³ si bien no hay unanimidad en los estudios, mayoritariamente se ha asociado el alelo G a una peor respuesta. Es de destacar que estos dos últimos polimorfismos presentan un elevado desequilibrio de ligamiento entre ellos.¹³ Por último, el alelo Tyr del SNP His452Tyr (rs6314), que condiciona una menor afinidad de unión por el receptor, parece asociarse a una peor respuesta al tratamiento.^{13,10}

En cuanto a los polimorfismos del gen HTR2C (que codifica el receptor 5-HT_{2C}), el genotipo C/C del SNP -759C/T –que determina una reducción de la transcripción– ha sido

asociado a mejoría de los síntomas negativos.¹³ La evidencia que relaciona otros polimorfismos del gen con respuesta farmacológica es poco sólida.¹³

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina implicado en terminar la acción de la serotonina recaptándola desde el espacio sináptico a la neurona presináptica.¹³ Se ha asociado de forma convincente el alelo corto (s) del polimorfismo 44pb ins/del (5-HTTLPR) en la región polimórfica del gen (que determina una menor expresión ⁸) con una menor respuesta antipsicótica.¹³

Por último, el alelo G (incremento de la expresión génica) del SNP -1019C/G del gen HTR1A (que codifica el receptor 5-HT1A) ha sido asociado a una mejora en los síntomas negativos.^{10,13}

2.3.4.- Otros

El estudio de otros genes candidatos parece generar cierta evidencia farmacogenética, como es el caso del gen COMT (codificador de la catecol-O-metiltransferasa, encargada de la degradación de monoaminas en la sinapsis), para el cual alguno de sus alelos determinantes de menor actividad ha sido asociado a mayor mejora de la función cognitiva durante el tratamiento antipsicótico, o los genes codificadores del factor neurotrófico derivado del cerebro, oxitocina, TNF, etc. Sin embargo, en general los resultados son todavía poco consistentes y muchas veces contradictorios.¹³

Fuera de los genes candidatos, el avance de las tecnologías ha permitido la búsqueda de nuevos farmacogenes gracias los GWAS. Gran cantidad de genes han sido identificados pasando a engrosar la lista de genes candidatos los cuales deberán ser objeto de futura investigación más profunda y específica. Estos estudios abren, además, la posibilidad de entender mejor los complejos mecanismos de acción psicofarmacológicos o la etiopatogenia de los trastornos mentales.¹³

La *tabla 1* resume los principales polimorfismos farmacodinámicos asociados a la respuesta ansipsicótica.

| Gen | Polimorfismo | Alelo | Efecto funcional | Efecto clínico |
|---------------|---------------|-------|--|--|
| DRD2 | -141C Ins/Del | Del | Disminución de la expresión; disminución de la densidad de receptores en núcleo estriado | Peor respuesta ansipsicótica |
| DRD3 | Ser9Gly | Ser | Menor afinidad de unión | Peor respuesta antipsicótica |
| HTR2A | T102C | T | Aumento de la expresión | Mejor respuesta antipsicótica |
| | -1438G/A | G | - | Peor respuesta antipsicótica |
| | His452Tyr | Tyr | Menor afinidad de unión | Peor respuesta antipsicótica |
| HTR1A | -1019C/G | G | Aumento de la expresión | Mejor respuesta de los síntomas negativos |
| COMT | Val108/158Met | Met | - | Mejor respuesta de la función cognitiva |
| SLC6A4 | 5-HTTLPR | s | Disminución de la expresión | Peor respuesta antipsicótica |

Tabla 1

2.4.- Reacciones adversas

2.4.1.- Introducción

Los efectos adversos de los antipsicóticos generan importantes limitaciones para la vida de los pacientes, aumentan la morbilidad y generan incumplimiento por lo que disminuyen la eficacia terapéutica. Los antipsicóticos son medicamentos con alta tasa de incumplimiento terapéutico (entorno al 40%).¹⁰ Uno de los mejores predictores de falta de adherencia durante el primer episodio de esquizofrenia es el desarrollo de reacciones adversas durante el tratamiento.¹⁰

Por lo tanto, se podría maximizar la adherencia al tratamiento –y evitar, además, efectos adversos que aumentan la morbilidad y disminuyen la calidad de vida de los pacientes– encontrando marcadores genéticos predictores de la aparición de efectos adversos y su gravedad.¹⁰

Debido a esta importancia de los efectos adversos, muchos trabajos analizan por separado la farmacogenética de las reacciones adversas inducidas por los antipsicóticos,^{10,13} buscando los marcadores genéticos de cada reacción adversa.

2.4.2.- Incremento de peso y síndrome metabólico

Afecta hasta al 30% de los pacientes tratados con nuevos antipsicóticos¹³ (incremento del 7% de su peso basal).¹⁰ Su aparición da lugar a morbilidad, estigma social y falta de cumplimiento terapéutico.¹³ Existe variabilidad interindividual en el desarrollo de este efecto secundario, pero no hay predictores clínicos disponibles o fiables. Los estudios muestran una importante influencia genética en el incremento de peso inducido por antipsicóticos.¹³

Los estudios farmacogenéticos apuntan con consistencia a varios polimorfismos como alelos de alto riesgo para el desarrollo de esta reacción adversa. Fundamentalmente, el alelo C del polimorfismo -759C/T del gen HTR2C y otros alelos del mismo gen, el alelo A del SNP rs489693 del gen MC4R (que codifica el receptor de la melanocortina 4), y el alelo G del polimorfismo -2548A/G del gen de la leptina.^{13,10}

Otras variaciones genéticas cuya evidencia de asociación al incremento de peso inducido por antipsicóticos es menos consistente o no ha sido replicada son: varios polimorfismos de la proteína sinaptosomal de 25kDa, del gen codificador del receptor adrenérgico alfa-2, del gen codificador de la subunidad B-3 de los receptores acoplados a proteínas G, etc.¹³ Por último, los GWAS más recientes han ofrecido un elenco de genes candidatos a tener influencia, pero que todavía no han sido estudiados.¹³

2.4.3—Agranulocitosis

La agranulocitosis es una grave complicación del tratamiento con antipsicóticos (especialmente clozapina), que se llega a asociar hasta en un 2% de los pacientes tratados con este fármaco,¹³ De hecho, a pesar de ser el fármaco más eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento, la clozapina es infrutilizada,¹³ debido al riesgo de agranulocitosis.¹⁰

Los estudios farmacogenéticos se han centrado en genes del sistema HLA, estableciéndose como genes de riesgo el HLA-B38, el haplotipo que combina HLA-B38, DR4 y DQw3, el HLA-DRB5*0201, el HLA-Cw7, HLA-Cw-B y HLA-DRB5-DRB4.¹³

Especialmente, el alelo C del polimorfismo G6672C del HLA-DQB1 se asoció consistentemente en dos muestras independientes a mayor riesgo de agranulocitosis por clozapina.^{10,13} El análisis de esta variante se incluyó en un test farmacogenético (PGxPredict:CLOZAPINE[®]) que predecía la aparición de agranulocitosis con una sensibilidad del 21,5% y una especificidad del 98,4%,¹³ si bien sólo estuvo disponible en el mercado de manera temporal.¹⁰

Se han asociado también polimorfismos de otros genes no HLA, como el TNF, proteínas de choque térmico, mieloperoxidasa o la oxidasa de NADPH.¹³

2.4.4.- Trastornos del movimiento inducidos por antipsicóticos

Este tipo de reacciones adversas incluyen fundamentalmente los síntomas agudos (parkinsonismo, movimientos discinésicos, acatisia), que son temporales y cuya patogenia se debe al bloqueo de receptores D2 en la vía nigroestriada, y síntomas que aparecen en el curso del tratamiento crónico: la discinesia tardía (DT), que presenta gran dificultad para ser tratada y cuya patogenia es más oscura.¹ La mayoría de los estudios farmacogenéticos de trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos se ha centrado en la DT, debido a su mayor gravedad.¹⁵ La DT provoca la aparición de movimientos faciales y linguales como si el paciente mascarara chicle, protusiones linguales, y movimientos faciales y de los miembros que pueden ser rápidos, espasmódicos o coreiformes. Aparece hasta en el 25% de los pacientes tratados durante periodos largos,¹⁰ y el riesgo es mayor para los antipsicóticos de primera generación que para los antipsicóticos de segunda generación.¹³ La evidencia apunta hacia una influencia genética en el desarrollo de DT, tanto en relación a factores farmacocinéticos como farmacodinámicos,¹³ ya que se ha observado asociación familiar y distinta prevalencia entre diferentes etnias.¹⁶ Su fisiopatología es poco conocida, pero es clave para la comprensión de su farmacogenética, ya que la investigación de genes se basa fundamentalmente en las hipótesis etiopatogénicas propuestas.¹⁶ La hipótesis más aceptada propone la existencia de cambios, a veces irreversibles, en los receptores D2 de la vía nigroestriada; en concreto, se cree que aumenta la sensibilidad de los receptores o estos son regulados al alza.^{1,5}

Dos metaanálisis han observado asociación con un mayor riesgo para el alelo A2 del polimorfismo TaqIA del gen DRD2,¹³ y otros estudios han encontrado correlación de los polimorfismos C957T y C939T con DT.¹⁶

No se ha encontrado ninguna asociación para el DRD1.¹⁶

Otros estudios han identificado como alelo de riesgo elevado el alelo Gly del polimorfismo Ser9Gly del gen DRD3,¹³ aunque esta última asociación podría depender de la raza, ya que los resultados sólo son positivos en ciertas etnias.¹⁶ Los resultados positivos relacionados con el gen DRD4 están todavía poco sustentados.

Otro metaanálisis encontró correlación entre DT y el alelo C del polimorfismo 102T/C del gen HTR2A.¹³ Otros estudios apuntan hacia los polimorfismos -1438G/A del mismo gen, o el Cys23Ser y el 697G/C¹⁶ del gen HTR2C como variantes relacionadas con DT.¹³ Sin embargo, la generalidad de los posibles farmacogenes del sistema serotoninérgico debe ser más profundamente estudiada. No se ha encontrado asociación con polimorfismos en el gen del transportador de serotonina.¹⁶

Otros genes cuyo estudio ha mostrado alguna correlación en metaanálisis son el codificador de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (el alelo Met del polimorfismo Val108/158Met confiere protección frente a DT) y el de la superóxido dismutasa dependiente de manganeso (el alelo Val del polimorfismo Ala-9Val confiere protección frente a DT).¹³

Por último, hay multitud de genes que han sido estudiados en base a las hipótesis patogénicas de la DT obteniendo resultados contradictorios, negativos o escasos. Entre ellos están el gen de la óxido nítrico sintasa, la quinona oxidoreductasa, la tirosina hidroxilasa, el receptor NMDA, reguladores de la señalización de proteínas G, receptor cannabinoide 1, o receptor adrenérgico alfa-1.¹⁶

En cualquier caso, ninguna de las asociaciones encontradas es sustentada de forma unánime por todos los estudios que la han tratado.¹³

En lo que respecta a la farmacocinética, en contraste con la evidencia en relación a la eficacia antipsicótica, que es todavía exigua (como hemos visto), sí hay mayores evidencias de la influencia de polimorfismos del CYP en los efectos adversos de los antipsicóticos.¹³ CYP2D6*3, *4 y *10 se han asociado a un mayor incremento de peso inducido por los antipsicóticos.¹³ También se ha determinado un mayor riesgo de síntomas extrapiramidales agudos y de discinesia tardía en personas con fenotipo PM para el CYP2D6.^{10,13} Sin embargo,

los resultados que relacionan CYP2D6 con DT son contradictorios y no representan una evidencia sólida.¹⁶ Los trabajos que han estudiado la posible relación entre otras enzimas del CYP (CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5) y DT no han encontrado asociación alguna, si bien son menos numerosos.¹⁶

La *tabla 2* resume los principales polimorfismos asociados a reacciones adversas a los antipsicóticos.

| Gen | Polimorfismo | Alelo | Efecto funcional | Efecto clínico |
|-----------------|---------------|-------|-----------------------------------|--|
| HTR2C | -759C/T | C | - | Mayor ganancia de peso |
| Lep | -2548A/G | G | - | Mayor ganancia de peso |
| MC4R | rs489693 | A | - | Mayor ganancia de peso |
| HLA-DQB1 | 66722G/C | C | - | Mayor riesgo de agranulocitosis |
| CYP2D6 | | | Fenotipo IM y PM | Mayor riesgo de síntomas extrapiramidales agudos y de DT |
| DRD2 | TaqIA | A2 | Mayor disponibilidad del receptor | Mayor riesgo de DT |
| DRD3 | Ser9Gly | Gly | Menor afinidad de unión | Mayor riesgo de DT |
| HTR2A | 102T/C | C | Menor expresión | Mayor riesgo de DT |
| COMT | Val108/158Met | Met | - | Menor riesgo de DT |
| MnSOD | Ala9Val | Val | - | Menor riesgo de DT |

Tabla 2

3.- Antidepresivos:

3.1.- Introducción

Los fármacos antidepresivos son una herramienta fundamental en el tratamiento de los trastornos depresivos, pero también de la mayoría de trastornos de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Sin embargo, estos fármacos también están sujetos a gran variabilidad interindividual, con una eficacia muchas veces poco satisfactoria (se estima que el 50% de los pacientes no responden al tratamiento de

primera línea ¹⁷⁾ y efectos adversos importantes. La ausencia de eficacia antidepressiva supone, además de la limitación para la calidad de vida del paciente, grandes costes económicos. Los estudios apuntan a que el 50% de la respuesta antidepressiva puede atribuirse a los polimorfismos genéticos.¹⁸

3.2.- Farmacocinética

Como se ha explicado, en función del genotipo de un paciente para un CYP se establecen distintos fenotipos teóricos de metabolismo. Dentro de la superfamilia CYP, los componentes más estudiados en relación con el metabolismo de los antidepressivos son CYP2D6 y CYP2C19.¹⁸

En cualquier caso, si bien existe abundante evidencia de capacidad de predicción de los niveles plasmáticos en función del genotipo CYP2D6¹⁹ y CYP3A4, para la mayoría de antidepressivos no se ha encontrado una relación directa entre la concentración plasmática del fármaco y la eficacia antidepressiva.¹⁸ Sí se ha observado relación entre el fenotipo PM del CYP2D6 y menor tolerancia para antidepressivos tricíclicos (ADT) y venlafaxina.¹⁸

Varios polimorfismos en el gen ABCB1 (que codifica la glicoproteína-P) –G2677T/A y C3435T- asociados con variaciones en la expresión y/o función de la Gp-P, han mostrado correlación con la eficacia antidepressiva para ISRS en varias ocasiones.¹⁸

3.3.- Farmacodinamia

3.3.1.- Introducción

Dada su influencia en la concentración de neurotransmisores a nivel de la hendidura sináptica y en la transducción de señales como respuesta a estos, los genes que codifican los receptores y los transportadores de neurotransmisores han sido los más estudiados en farmacogenética.⁸ Si bien tradicionalmente esta investigación se centraba en la transmisión monoaminérgica (debido a las hipótesis etiopatogénicas en relación a la dopamina, noradrenalina y, especialmente, serotonina ⁵⁾), recientemente está aumentando el interés por los sistemas de neurotransmisión en los que están implicados aminoácidos (GABA y glutamato).⁸

3.3.2.- Sistemas serotoninérgicos

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina (5-HTT) que es diana fundamental de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de otros fármacos antidepresivos, como la clomipramina,⁵ por lo que ha sido objeto de gran cantidad de estudios.⁸

El polimorfismo HTTLPR, caracterizado por una delección dentro de la región promotora, genera un alelo corto (s) y un alelo largo (l), estando el alelo s asociado a una menor expresión del gen.⁸ Varios estudios han encontrado mejor respuesta a fluvoxamina y paroxetina en portadores del alelo l, y respuesta más tardía a ISRS y con menor probabilidad de remisión en homocigotos s/s, aunque no todos los estudios confirman la asociación.⁸ Esto podría deberse a un posible efecto opuesto en asiáticos (mejor respuesta al alelo s).^{8,18} También se ha observado asociación entre el alelo l y efectos adversos al tratamiento con citalopram, entre el alelo s y efectos adversos con paroxetina, y entre el genotipo l/l y efectos adversos con mirtazapina.⁸ Respecto a estudios que tengan en cuenta las posibles interacciones entre distintos genes, se ha observado que la combinación del alelo l con un polimorfismo (-703G) en la triptófano hidroxilasa 2 (TPH-2) (enzima implicada en la síntesis de serotonina ¹) se asocia a mejor respuesta al citalopram.⁸

El alelo l del mismo polimorfismo puede contener a su vez otro polimorfismo (rs25531; A/G), estando el alelo G asociado a una menor expresión similar a la observada para el alelo s.⁸ Se ha visto que el genotipo s/IG se asocia con mayor gravedad de los efectos adversos al citalopram.⁸

Un polimorfismo VNTR dentro del intrón 2, definido por un número variable de repeticiones de 17pb y denominado STin2, determina diferencias funcionales en la actividad y diferencias en la expresión génica.⁸ Varios estudios mostraron relación entre este polimorfismo y mejor respuesta a ISRS en asiáticos y asociación del genotipo 12/12 con mejor respuesta a sertralina.⁸

Por el momento, no está del todo claro el rol de este polimorfismo en la farmacogenética.¹⁸ Es posible que el polimorfismo 5-HTTLPR sea un predictor de respuesta útil sólo en pacientes con un perfil clínico particular (concretamente, depresión con predominio de síntomas ansiosos).¹⁸ En este sentido se ha propuesto la utilidad de la detección de los endofenotipos depresivos.¹⁸

El gen que codifica el receptor 5-HT_{1A}, que actúa como autorreceptor en las neuronas serotoninérgicas inhibiendo la liberación del neurotransmisor,¹ y del que se piensa que está involucrado en la respuesta tardía a ISRS (su regulación a la baja incrementaría la actividad de la neurona serotoninérgica),⁵ sólo ha sido estudiado en el polimorfismo -1019C/G (rs6295). El alelo G determina, teóricamente, un incremento de la transcripción y la subsiguiente inhibición de la transmisión serotoninérgica.⁸ Se ha asociado el alelo G con peor respuesta a ISRS –tanto en depresión como en trastorno de pánico- y otros antidepresivos.⁸ De nuevo, es posible que este alelo sólo tenga importancia en algunas presentaciones clínicas de depresión (en este caso, depresión melancólica).¹⁸

Hay menor evidencia respecto al gen que codifica el receptor 5-HT_{1B}, siendo el único hallazgo farmacogenético destacable la existencia de dos SNPs ligados en la región promotora que parecen asociarse a la respuesta antidepresiva.⁸

El receptor 5-HT_{2A}, como hemos visto, ha sido más estudiado en relación a los antipsicóticos atípicos, pero también tiene alguna función en los efectos de los antidepresivos, ya que su administración provoca regulación a la baja de estos receptores.⁸ Respecto al SNP -1438A/G, situado en el promotor y que condiciona variaciones en la expresión genética,⁸ se ha observado mayor respuesta al citalopram en homocigotos -1438AA, en comparación con los homocigotos para el alelo G,⁸ aunque parece que existen diferencias entre etnias, ya que en una muestra coreana el genotipo GG se asoció a mejor respuesta al citalopram.⁸

Respecto a la TPH (triptófano hidroxilasa, enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis de 5-HT, siendo la isoforma 1 la expresada más selectivamente en el tejido cerebral) se han identificado varios polimorfismos con resultados contradictorios aunque prometedores.¹⁸

3.3.3.- Sistemas dopaminérgicos

Respecto al sistema dopaminérgico –del cual se ha propuesto que puede estar implicado en la depresión melancólica¹⁸-, es posible que tenga influencia el gen SLC6A3/DAT1, que codifica el transportador neuronal de dopamina. Se ha analizado el papel de un polimorfismo VNTR que da lugar a de 2 a 11 repeticiones en tándem de una secuencia de 40 pb, siendo los alelos más frecuentes los que contienen 9 ó 10 repeticiones.⁸ Se ha asociado el alelo con nueve repeticiones a una menor respuesta a ISRS en pacientes con trastorno depresivo mayor.^{8, 18}

3.3.4.- Sistemas noradrenérgicos

El gen SLC6A2 codifica el transportador de noradrenalina que es diana de los ISRN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina).⁸ Algunos alelos del gen han sido asociados a diferencias en la respuesta al milnacipran.^{8,18}

Algunos polimorfismos de la COMT se han relacionado con la respuesta a ISRS, pero todavía no está claro qué alelos son los que mejoran la eficacia.¹⁸

Respecto a la MAOA, un promotor VNTR que regula la transcripción génica y tal vez la actividad enzimática, sólo ha dado lugar a hallazgos negativos en los estudios farmacogenéticos.¹⁸

Los portadores del alelo C del polimorfismo -1291 C/G en el gen ADRA2A (que codifica un receptor adrenérgico) parecen presentar mejor respuesta a milnacipran que los homocigotos GG.⁸

Se ha asociado el alelo C del rs1954787 C/T del gen GRIK4 (codificante de un subtipo de receptor glutamatérgico tipo kainato) con mejor respuesta al citalopram, observándose además un mayor efecto predictor en combinación con el genotipo HTR2A.⁸

3.3.5.- Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Una hipótesis neuroendocrina del trastorno depresivo mayor postula una hiperactividad en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.⁵ En este sentido se ha encontrado asociación entre varios polimorfismos de los genes CRHR-1 y CRHR-2 (codificantes de los principales receptores de CRH en el SNC) y la respuesta antidepresiva, siendo especialmente importante el hallazgo de una mayor fuerza de asociación en los pacientes con depresión ansiosa.¹⁸

3.3.6.- Otros

Por último, en la línea de la hipótesis patogénica que teoriza una disminución de la expresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) en la depresión,^{5,18} se ha estudiado el polimorfismo 196G/A de dicho gen. Su implicación en la respuesta antidepresiva tiene una creciente evidencia, si bien aún es pronto para establecer cuál es el genotipo favorable.¹⁸

La *tabla 3* resume los principales polimorfismos asociados a la respuesta antidepresiva.

| Gen | Polimorfismo | Alelo | Efecto funcional | Efecto clínico |
|--------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| SLC64A | 5-HTTLPR | s | Menor expresión | Peor y más tardía respuesta a ISRS |
| | | l (combinado con 703G en gen TPH-2) | - | Mejor respuesta a citalopram |
| HTR1A | -1019C/G | G | Aumento de la transcripción | Mejor respuesta a citalopram |
| HTR2A | -1438A/G | A/A | - | Mejor respuesta a citalopram en población estadounidense |
| | | G/G | - | Mejor respuesta a citalopram en coreanos |
| SLC6A2 | 1287G/A | A/A | Alteración de la afinidad de unión | Peor respuesta a milnazipran |
| CYP2D6 | | | Fenotipo PM | Peor tolerancia a ADT y venlafaxina |

Tabla 3

4.- Aplicación clínica

El camino que lleva a un polimorfismo a convertirse en un marcador implantado en la práctica clínica es largo y arduo. El primer paso es identificar una variante genética determinada como una variable relevante en la producción de un resultado, en este caso, como un farmacogén relevante en la respuesta farmacológica. Para esto existen, como se ha explicado, dos métodos diferentes: el estudio de genes candidatos (aquellos cuya influencia en el efecto farmacológico presenta, en base al conocimiento farmacológico o patogénico, plausibilidad biológica), y estudios de asociación de genoma completo (GWAS), que permiten superar las barreras de nuestro limitado conocimiento farmacológico y patogénico.³

Una vez que se ha identificado un biomarcador, no es suficiente con que este presente asociación estadística significativa con un resultado. Debe demostrarse su potencial para resolver realmente un problema clínico y hacerlo de forma coste-efectiva; es decir, debe pasar

un proceso de validación³ del que se encarga la FDA en EE.UU y la AEM en la UE. Este proceso incluye la validación interna (evaluación de sensibilidad y especificidad en una cohorte inicial), validación externa (aplicación del mismo modelo estadístico en una cohorte externa independiente), fases I, II, III y IV de ensayos clínicos, y una vigilancia continuada acompañada de estudios coste-efectivos para evaluar el impacto económico.³ Las nuevas tecnologías como los “microarrays”, que permite analizar centenares o miles de genes, nos acercan más a la utilización clínica de la farmacogenómica al aumentar las posibilidades de identificar nuevos biomarcadores, disminuir el coste de los análisis y hacer accesible los test farmacogenéticos a los profesionales.³

Para la FDA, un biomarcador validado es aquel que es medido mediante un sistema analítico cuyo procedimiento está bien establecido y cuyo significado científico en el campo biológico, toxicológico, farmacológico o clínico está bien establecido.²⁰

A pesar de la existencia de contradicciones entre los estudios y algunas inconsistencias en la evidencia que sustenta nuestro conocimiento de la farmacogenómica, se están haciendo importantes esfuerzos por aplicarla a la práctica clínica.¹³

Ya existen test farmacogenéticos disponibles en el mercado, la mayoría de los cuales se centran en el genotipado de CYP2D6 y CYP2C19.¹⁴ Algunos de ejemplos de estas pruebas que se han comercializado son el *AmpliChip™ CYP450 Test*, con capacidad para determinar 33 alelos del CYP2D6 y 3 del CYP2C19; *DMET™ Plus Solution*, que puede detectar 1936 variantes de 231 genes que intervienen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción; *Genecept™ Assay*, que incluye polimorfismos de genes tanto farmacocinéticos (CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A4) como farmacodinámicos (5-HTT, HTR2C, DRD2, COMT, CACNA1C, ANK3, MTHFR); y el *GeneSight® (Assurex Health®)*, que analiza 50 alelos de genes farmacocinéticos (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2) y farmacodinámicos (5-HTT y HTR2A).¹⁰

El *Genecept™ Assay* ha sido utilizado con éxito en casos reales optimizando las decisiones²¹ y generando un ahorro de costes considerable.¹⁷

El *GeneSight®* trata de representar la multifactorialidad de la respuesta al fármaco y hacer accesible la información al clínico, para lo que, a partir del genotipo de un paciente para los genes nombrados, establece un fenotipo complejo en base al cual se clasifican múltiples antipsicóticos y antidepresivos en tres categorías (verde: “uso normal”, amarillo: “uso con

precaución”, o rojo: “uso con gran precaución”; dando información adicional específica para cada fármaco para los compuestos clasificados en amarillo o en rojo) en función de la importancia relativa de cada enzima del CYP en su metabolismo y la repercusión probable sobre el efecto de sus alelos para 5-HTT y HTR2A.¹¹

La prueba ha demostrado utilidad clínica mejorando la eficacia del tratamiento antidepresivo respecto al tratamiento empírico (ensayo-error sin información farmacogenética) y respecto al tratamiento basado en información farmacogenética tradicional (fenotipo de un solo gen).¹¹ Además, se observó que el tratamiento con los fármacos clasificados en rojo obtenían los peores resultados y generaban un mayor número de visitas médicas.¹¹

Varios estudios apuntan a que el uso de test farmacogenéticos en la toma de decisiones es clínicamente útil y coste-efectivo, ya que el gasto de las pruebas se ve compensado por el ahorro en costes sanitarios (especialmente elevados en pacientes con fenotipo PM o UM), y que además aumentan la adherencia al tratamiento.¹⁷

En cualquier caso, a pesar de su disponibilidad comercial y sus aparentes utilidad clínica y coste-efectividad, estas pruebas aún no han sido validadas para su uso clínico,¹⁰ por lo que aún no han demostrado mejorar los resultados respecto a la práctica tradicional. Mientras estos procesos de validación de eficacia y coste-efectividad no sean realizados, no se puede recomendar su uso en la práctica clínica.

Discusión

En los últimos años, los estudios farmacogenéticos han identificado gran cantidad de polimorfismos implicados en algún nivel de la interacción entre el fármaco y el organismo, pero mayoritariamente su significado clínico es todavía incierto y su aplicación práctica no parece inminente.¹³

La evidencia farmacogenética más asentada se refiere a farmacogenes farmacodinámicos (DRD2, DRD3, HTR2A, SLC6A4, COMT). En lo que respecta a los farmacogenes farmacocinéticos, parece que las variaciones genéticas de las enzimas del CYP se asocian más con las reacciones adversas que con la eficacia de los fármacos.

Aunque algunos resultados sean prometedores, algunas correlaciones se repliquen en muestras independientes, y algunos marcadores se asocien fuertemente a un resultado farmacológico, se publica gran cantidad de información contradictoria y de hallazgos negativos que restan evidencia científica a la farmacogenética. Si bien es cierto que con los hallazgos negativos aparecen más frecuentemente en los trabajos de menor potencia,¹³ su peso es todavía demasiado grande. Además, también se ha observado un efecto de la fecha de publicación sobre la confirmación de resultados positivos. Así, los primeros que abordan una asociación farmacogenética encuentran resultados positivos en muestras pequeñas que posteriormente no son replicadas por estudios más grandes con muestras más heterogéneas.⁸

Debido a los estudios contradictorios, es necesaria más investigación sobre el papel de las enzimas metabólicas en el aclaramiento de los fármacos y, sobre todo, si existe asociación entre las diferencias de su actividad y la eficacia farmacológica o las reacciones adversas medicamentosas. Es necesario analizar conjuntamente múltiples enzimas e integrar la información en fenotipos complejos, ya que parece que el fenotipo tradicional basado en un único gen no aporta suficiente capacidad predictiva.

Entre las posibles causas que explicarían la gran cantidad de inconsistencias en los resultados se encuentran diferencias en el diseño de los estudios, pequeño tamaño de la muestra en muchos de ellos, muestras de diferentes etnias, poca relación entre los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico, dificultad para medir resultados clínicos psiquiátricos o para equiparar diagnósticos y resultados entre distintos estudios, no discriminación de los distintos perfiles clínicos dentro de cada trastorno (cada uno de los cuales podría tener una etiopatogenia distinta y una farmacogenética también distinta –endofenotipos-¹⁸), etc.

Otra posible causa de los resultados contradictorios es el enfoque de genotipo de un único gen, ya que el efecto farmacológico es resultado de la interacción entre múltiples variables ambientales y génicas, interacciones gen-gen, e interacciones ambiente-gen (epigenética), por lo que muchos SNPs con implicación farmacológica tendrán poca influencia relativa sobre el efecto final; de hecho, incluso para los farmacogenes farmacodinámicos cuya influencia en la respuesta está bien establecida, la fuerza de la asociación es sólo moderada.¹³ Como hemos señalado, si bien pueden existir rasgos fuertemente asociados a una única variante genética,⁷ esto es excepcional¹⁰ (por ejemplo reacciones adversas de tipo idiosincrásico, como el síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con carbamacepina).¹⁰ Lo más frecuente es que la causalidad se articule de forma mucho más compleja sumando múltiples factores genéticos y ambientales.^{7,10} Por ejemplo, la mayoría de

los psicofármacos son metabolizados por múltiples vías y utilizan diversas proteínas efectoras.¹¹ Así, la respuesta al tratamiento no es una variable dicotómica, sino que se observa una variabilidad continua tanto en la mejora sintomática como en la aparición de efectos adversos, siendo necesaria la implicación de múltiples factores.⁸ Es decir, que muchos biomarcadores constituyen variables poco relevantes respecto al resultado final, pero la integración de la información procedente de muchos de estos biomarcadores poco relevantes podrá predecir de forma aproximada la respuesta farmacológica.

Debido a esto, los métodos más avanzados que analizan a la vez multitud de marcadores genéticos parecen mejorar su valor predictivo,⁷ y son los que más se acercan a la aplicación clínica. Una posible mejora a estos modelos sería la inclusión de otros predictores (como elementos clínicos).⁶

A pesar de esto, la mayoría de los estudios continúan analizando asociaciones de unos pocos elementos en lugar de complejas interacciones genéticas y efectos aditivos de diversas variantes.⁸

Una limitación que separa los estudios clínicos de la efectividad en la práctica clínica es la breve duración de la monitorización en la mayoría de los estudios, lo que dificulta su extrapolación a la realidad clínica, donde la mayoría de los tratamientos se administran durante periodos de tiempo mucho mayores,⁸ o la diferencia entre las muestras de los trabajos y los pacientes reales (por ejemplo, los pacientes reales consumen frecuentemente varios psicofármacos, algo que no suele ser evaluado en los ensayos).

Por otra parte, no se presta atención a todos los usos clínicos de los fármacos. Por ejemplo, en el caso de los antidepresivos, la mayoría de estudios se centran en su eficacia para la mejora sintomática del trastorno depresivo mayor, a pesar de su amplísima utilización en trastornos de ansiedad.

Ya se ha nombrado que los estudios de genes candidatos tienen como limitación el parcial conocimiento farmacológico y etiopatogénico –una limitación especialmente importante en el campo de la psiquiatría- y la incapacidad para detectar los múltiples loci con un pequeño efecto sobre el resultado final (algo que los GWAS tienen el potencial de solucionar), pero los estudios de asociación de genoma completo también están sujetos a la dificultad de analizar miles de datos, con lo que además se pierden los datos de características individuales.²²

En lo que respecta a la epigenética, cada vez hay mayor evidencia de su enorme importancia; factores ambientales como los traumas infantiles parecen ser predictores de la respuesta antidepresiva en adultos. Por ejemplo, se ha visto que la transcripción del transportador de serotonina está influenciada por el grado de metilación de la región promotora –interactuando con el polimorfismo HTTLPR-, y que este es mayor en sujetos que sufrieron abuso infantil.⁸ El rápido progreso de la epigenética será probablemente crucial para la aplicación farmacogenética.

Es de señalar la posibilidad de un sesgo de publicación, ya que los estudios suelen centrarse en los hallazgos positivos (en parte, con el objetivo de evitar que los trabajos sean inabarcables, pero también para aumentar las probabilidades de publicación de los trabajos).⁸

En cualquier caso, si bien aún queda camino por recorrer hasta que la farmacogenética se implante de forma masiva en la práctica clínica psiquiátrica, ya se han hecho los primeros esfuerzos de aplicación clínica, logrando resultados alentadores, aunque mejorables, que superaban los basados en la toma de decisiones sin la utilización de información farmacogenética.^{11,17} Además, parece que la percepción de los profesionales y de los pacientes respecto del uso de información farmacogenética en la clínica es positiva,¹⁰ lo que facilitará su implantación.

Entre las mejoras necesarias están también la adaptabilidad a un formato accesible, tanto a nivel de aplicación como de comprensión, para el clínico.

En conclusión, a pesar de que el conocimiento farmacogenético es cada vez más profundo, aún no es aplicable a la práctica clínica de la mayoría de los profesionales. Para ello, y manteniendo una perspectiva optimista basada en los incipientes resultados en psiquiatría y a los más madurados resultados en otras especialidades (especialmente oncología), es necesario desarrollar un trabajo de integración del conocimiento de los distintos marcadores, considerando la interacción entre múltiples variables (gen-gen; ambiente-gen) y teniendo en cuenta los perfiles clínicos (endofenotipos), además de continuar la investigación supliendo las limitaciones en el diseño de los estudios. Por último, es fundamental la evaluar los beneficios prácticos de la aplicación clínica de la farmacogenética así como la valoración coste-beneficio.

Bibliografía

1. Flórez J. *Farmacología humana, 5ª edición*. 2008; Barcelona: Elsevier Masson.
2. Arribas I. A.. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos em *Discurso Acto de recepción académica*. Zaragoza: Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. 2010
3. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Abad-santos F. Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica de polimorfismos. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2012; 10(2):91-94.
4. Ortiz L, Tabak R. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2012; 23(5):616-621.
5. Stahl, S. M. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 2013; Madrid: Grupo Aula Médica S.L.
6. Preskorn S.H. Prediction of individual response to antidepressants and antipsychotics: an integrated concept. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16(4):545-554.
7. McMahon F.J. Prediction of treatment outcomes in psychiatry- Where do we stand? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16:455-464.
8. Reynolds G.P, McGowan O.O, Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 77:654-672.
9. Plesnicar B.K, Plesnicar A. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics- is this a way towards creative psychopharmacotherapy? *Psychiatria Danubina* 2014; 26(2):96-99.
10. Pouget J.G, Shams T.A, Tiwari A.K, et al. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16:555-566.
11. Altar CA, Carhart JM, Allen JD, et al. Clinical validity: combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes. *The Pharmacogenomics Journal* 2015; 1-9.
12. US Food and Drug Administration. Table of Valid Genomic Biomarkers in the context of approved drugs labels. Recuperado en mayo de 2015. Obtenido de <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
13. Brandt E.J, Kennedy J.L, Muller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics. *La Revue canadienne de psychiatrie* 2014; 59:76-88.
14. Moore T.R, Hill A.M, Panguluri S.K. Pharmacogenomics in Psychiatry: implications for practice. *Recent Patents on Biotechnology* 2014; 8:152-159.

15. Greenbaum L, Lerer B. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced movement disorders as a resource for better understanding Parkinson's disease modifier genes. *Frontiers in Neurology* 2015; 6:1-9.
16. Chang F. CF, Fung V. SC. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014; 7:317-328.
17. Gardner K.R, Brennan F.X, Scott R, et al. The Potential Utility of Pharmacogenetic Testing in Psychiatry. *Psychiatry Journal* 2014; 1-6.
18. Fabbri C, Porcelli S, Serretti A. From Pharmacogenetics to Pharmacogenomics: The Way Toward the Personalization of Antidepressant Treatment. *La Revue canadienne de psychiatrie* 2014; 59(2):62-75.
19. Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, et al. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998, 63:444-452.
20. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions*, Marzo de 2005. Recuperado en mayo de 2015. Obtenido de <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126957.pdf>
21. Smith T, Sharp S, Manzardo AM, et al. Pharmacogenetics Informed Decision Making in Adolescent Psychiatric Treatment: A Clinical Case Report. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16:4416-4428.
22. Lynn E.D. Pursuit of the "truth" about mental illness: the significance of findings in neuropsychiatric research, and lessons from the past. *Dialogues in clinical neuroscience* 2014; 16(4):447-450.